

ОСНОВНЫЕ ПРОБЛЕМЫ БЕРЕМЕННОСТИ ПОСЛЕ ВРТ

Яковлева О.В.¹, Глухова Т.Н.¹, Рогожина И.Е.¹, Проданова Е.В.¹, Столярова У.В.¹

¹ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского МЗ РФ, Саратов, e-mail: jkovlevaov@yandex.ru

Проведен анализ основных проблем беременности после вспомогательной репродуктивной технологии (ВРТ). Подчеркнуто, что бесплодие, как и субфертильность, являются независимыми факторами риска для индукции акушерских осложнений и неблагоприятных перинатальных исходов даже вне ВРТ. Здоровье пары до зачатия вносит свой значительный отрицательный вклад в груз формирования акушерской патологии на протяжении беременности. Установлено, что возраст и высокий уровень эстрогенов являются независимыми предикторами гиперкоагуляции. Доказано, что генетический полиморфизм к тромбофилии не влияет на исход беременности после ВРТ. Тестирование на АФС чаще обнаруживает положительные результаты среди женщин с бесплодием, но не обнаружена корреляционная связь между АФС и исходом после ВРТ. ВРТ ассоциировались с повышенным риском преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, предлежания плаценты, вращения плаценты, vasa previa. Суммированы основные акушерские осложнения со стороны матери, плода и новорожденного. Показана значительная роль ВРТ в возникновении таких осложнений беременности, как плацентарная недостаточность, преэклампсия, многоплодие. Отмечен высокий риск формирования маловесного к сроку гестации плода, недоношенности, массивных кровотечений. Подчеркнуто, что лечение с использованием ВРТ может предрасполагать последующее потомство к повышенному риску хронических заболеваний, влияющих на качество и продолжительность жизни.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, осложнения беременности, исход для плода и новорожденного

THE MAIN PROBLEMS OF PREGNANCY AFTER ART

Yakovleva O.V.¹, Glukhova T.N.¹, Rogozhina I.E.¹, Prodanova E.V.¹, Stolyarova U.V.¹

¹Saratov State Medical University n.a.V.I. Razumovskii, Saratov, e-mail: jkovlevaov@yandex.ru

The analysis of the main problems of pregnancy after assisted reproductive technology (ART). It is emphasized that infertility, like subfertility, are independent risk factors for the induction of obstetric complications and adverse perinatal outcomes, even outside of ART. The health of the couple before conception makes a significant negative contribution to the burden of the formation of obstetric pathology during pregnancy. It has been established that age and high estrogen levels are independent predictors of hypercoagulation. It is proved that genetic polymorphism for thrombophilia does not affect the outcome of pregnancy after ART. Testing for APS is more likely to show positive results among women with infertility, but no correlation is found between APS and outcome after ART. ART was associated with an increased risk of premature detachment of a normally located placenta, placenta previa, rotation of the placenta, vasa previa. The main obstetric complications of the mother, fetus and newborn are summarized. A significant role of ART in the occurrence of such complications of pregnancy as placental insufficiency, preeclampsia, and multiple pregnancy has been shown. There was a high risk of the formation of a small-sized fetus at the time of gestation, prematurity, and massive bleeding. It was emphasized that treatment with the use of ART may predispose subsequent offspring to an increased risk of chronic diseases affecting the quality and longevity.

Keywords. Auxiliary reproductive technologies, complications of pregnancy, outcome for the fetus and newborn

Проведенный в 2014 году систематизированный обзор общества акушеров и гинекологов Канады [1] установил, что имеются веские доказательства того, что бесплодие, а также субфертильность являются независимыми факторами риска для индукции акушерских осложнений и неблагоприятных перинатальных исходов, даже вне вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Говоря о результатах ВРТ, следует остановиться на

нескольких моментах: каково их влияние на течение беременности, здоровье женщины, состояние плода и новорожденного. В 2016 году ACOG [2] дал комплексную оценку перинатальных рисков, которые могут быть связаны с ВРТ и индукцией овуляции с учетом показателей после проведения коррекции на возраст, паритет и многоплодие. В консенсусе было отмечено, что состояние здоровья пары до зачатия вносит свой значительный отрицательный вклад в груз формирования акушерской патологии на протяжении всей беременности [2]. По данным NGC [3] (2017 год), прежде чем приступить к процедурам индукции овуляции и ВРТ, семейной паре следует пройти тщательную медицинскую оценку своего состояния здоровья, провести необходимую коррекцию и получить психологическую консультацию. Любые проблемы со здоровьем матери должны быть устранены в прегравидарном периоде [2]. Пары с риском передачи генетических дефектов их потомству, в том числе из-за связанных с бесплодием состояний, должны быть соответствующим образом информированы о возможных последствиях [2]. ACOG [2] отметил, что при беременности после ВРТ отмечается ряд осложнений, связанных как с состоянием здоровья и возрастом пациентки до зачатия, так и с ятрогенным вмешательством. Исследования, анализирующие акушерский исход при беременностях после ВРТ, свидетельствуют о том, что они подвержены повышенному риску ряду осложнений даже после коррекции на возраст, паритет и многоплодие [2].

Цель исследования: установить наиболее часто встречающиеся акушерские и перинатальные осложнения для выработки тактики ведения беременных пациенток после ВРТ.

Основные акушерские и перинатальные осложнения

Orbach-Zinger S. и соавторы [4] (2016) с целью комплексной оценки состояния гемостаза у беременных после ВРТ провели анализ тромбоэластограмм. Было выявлено состояние гиперкоагуляции (R ($p < 0,0001$), K ($p = 0,008$), Angle ($p = 0,008$), MA ($p = 0,004$), CI ($p < 0,001$), LY30 ($p = 0,59$)) и установлено, что как возраст ($p = 0,011$), так и высокий уровень эстрогенов за счет гиперстимуляции яичников ($p = 0,019$) являются независимыми предикторами этого состояния [4].

Для выявления роли наследственного генетического полиморфизма в индукции гиперкоагуляции после ВРТ Patounakis G. и соавторы [5] в 2016 году провели рандомизированное исследование, которое не обнаружило более высокую встречаемость этой патологии у данного контингента женщин. При углубленном анализе установлено, что генетический полиморфизм к тромбофилии не влияет на исход беременности после ВРТ, поэтому скрининг на него в прегравидарный период не должен проводиться [5].

С целью дифференцирования генеза гиперкоагуляции Dankova I.V. и соавторы [6] в

2017 году провели исследование для уточнения роли врожденной и приобретенной тромбофилии и ее значения в возникновении акушерских осложнений у беременных после ВРТ. Обнаружена ассоциация полиморфного аллеля 455 А гена FGB с высоким риском самопроизвольного прерывания беременности и возникновением неразвивающейся беременности после ВРТ [6]. Исследование также выявило связь полиморфного аллеля 4G гена PAI-1 в полиморфном локусе 675: 4 G/5 G с преждевременным прерыванием беременности раннего срока [6]. Как плазменное, так и тромбоцитарное звенья системы гемостаза на ранних сроках беременности после ВРТ были достаточно стабильны у всех обследованных женщин и соответствовали изокоагуляции. При этом пациенты с прогрессирующей беременностью имели значительно более низкий уровень тромбоцитов, чем пациенты с произошедшим впоследствии выкидышем [6]. Отмечено более высокое содержание фибриногена у женщин с прогрессирующей беременностью после ВРТ, чем у пациентов с самостоятельно возникшей беременностью [6].

Проведенный в 2018 году Di Nisio M. и соавторами [7] анализ влияния генетического полиморфизма врожденной тромбофилии на результат беременности после ВРТ подтвердил эти результаты. Установлено наличие генетического полиморфизма (два или более) у 3,2% пациенток с ВРТ. Доказано, что вероятность вынашивания беременности и получения живорожденного плода была статистически одинаковой для женщин, имевших более двух генов тромбофилии, 1 ген тромбофилии и без тромбофилии [7]. Эти данные также подтвердили ранее полученные сведения об отсутствии необходимости скрининга на врожденную тромбофилию. Проведенный исследователями [7] анализ влияния приобретенной тромбофилии на результат беременности после ВРТ установил, что выявление только положительного результата теста на волчаночный антикоагулянт приводило к более чем к трехкратному увеличению риска самопроизвольного аборта (OR 3,74; 95% ДИ, 1,30 – 10,75).

Согласно последним экспериментальным данным Chighizola C.B. и соавторов [8], антифосфолипидный синдром (АФС) может нарушать женскую фертильность, снижая фолликулярный запас, децидуализацию эндометрия и имплантацию эмбриона. Однако практические наблюдения отмечают отсутствие снижения фертильности у женщин с системной красной волчанкой (СКВ). Итоги анализа выявили, что тестирование на АФС чаще обнаруживает положительные результаты среди женщин с бесплодием; в то же время не обнаружена корреляционная связь между АФС и исходом ВРТ [8].

Причины, приведшие к бесплодию, груз экстрагенитальной патологии, возраст пары, несомненно, играют весомую роль в становлении плацентарных нарушений при беременности после ВРТ.

Vermeij V.G. и соавторы [9] отметили более высокое распространение плацентарных нарушений при беременности после ВРТ. Проведенные в 2018 году исследования [9] выявили, что риск предлежания плаценты, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты был выше при ВРТ, чем при самостоятельно возникших беременностях (OR 3,76; ДИ 3,09–4,59 и OR 1,87; ДИ 1,70–2,06 соответственно). Риск этой патологии составил по сравнению с субфертильными пациентами, не получившими ВРТ: OR 2,51; ДИ 2,12–2,98 и OR 1,61; ДИ 1,33–1,95 соответственно [9].

По данным ACOG [2] обнаружено, что ВРТ ассоциировались с повышенным риском предлежания плаценты (OR 6,0), вращения плаценты (OR 2,4), vasa previa (1/250 с ВРТ и 1/2500 без ВРТ) [2]. Учитывая высокую распространенность плацентарных нарушений, закономерно увеличение гестационных осложнений, обусловленных плацентарной недостаточностью.

По данным ACOG [2] обнаружено, что ВРТ ассоциировались с повышенным риском преэклампсии (OR 2,7) [2].

Проведенное Opdahl S. и соавторами [10] в 2015 году исследование не только подтвердило факт высокой частоты встречаемости гестационной гипертензии, но и выявило, в каком случае после ВРТ ее следует чаще ожидать. Гипертензивные расстройства после ВРТ отмечались в 5,9% одноплодной беременности и в 12,6% случаев двойни. Во всех случаях одноплодных беременностей вне зависимости от технологии ВРТ риск был одинаков. Но максимальным он был при использовании криоэмбрионов (риск 7,0%, разница в риске 1,8%, ДИ 1,2–2,8). При беременностях двойней риск был максимальным также при использовании криоэмбрионов (риск 19,6%, разница в риске 5,1%, ДИ 3,7–7,1) [10].

В 2017 году Storgaard M. и соавторы [11] установили, что при беременностях с использованием донорской яйцеклетки по сравнению с обычными беременностями, полученными в результате ВРТ, риск преэклампсии был самым максимальным, с коррекцией коэффициента шансов OR, и составил 2,11 (ДИ 1,42–3,15) при одноплодной беременности и OR 3,31 (ДИ 1,61–6,80) при двойнях [11].

Несомненно, что те проблемы, которые привели к бесплодию, возраст пациентки, высокая частота плацентарных нарушений являются значимыми факторами прерывания беременности после ВРТ. В 2014 году Xiang L. и соавторами [12] проведено исследование, в котором установлен высокий риск угрожающего аборта первого триместра беременности с формированием ретрохориальной гематомы у беременных с одноплодной беременностью после ВРТ. Частота выявления ретрохориальных гематом первого триместра, выявленная при беременности после ВРТ, составила 13,5%. При сравнении такой же группы беременных с угрожающим абортom после ВРТ, но без формирования гематомы, было установлено, что

наличие ретрохориальной гематомы повышает риск гестационной гипертензии (OR 2,6; ДИ 1,5–4,6), преэклампсии (OR 2,8; ДИ 1,5–5,0), послеродового кровотечения (OR 3,1; ДИ 1,8–5,3), предлежания плаценты (OR 8,7; ДИ 3,4–22,2), маловодия (OR 5,8; ДИ 2,4–14,0), преждевременных родов до 37 недель беременности (OR 2,1; ДИ 1,4–3,0). Одновременно отмечено, что нет различий в частоте между группами наблюдения в возникновении гестационного сахарного диабета, преждевременного разрыва плодовых оболочек и низкого веса плода при рождении [12].

По данным ACOG [2] беременность после ВРТ имеет высокий риск досрочного родоразрешения. Согласно статистическим данным 2018 года El-Toukhy Т. и соавторов [13] в результате ВРТ в США 39,7% детей родились преждевременно. Wang X. и соавторы [14] (2017) установили, что этот риск различен в зависимости от использования вариантов подсадки эмбриона. Высокий риск преждевременных родов отмечен после трансплантации свежих эмбрионов в стадии бластоцисты по сравнению с риском более поздней подсадки [14, 15].

При анализе рисков в случае различных вариантов ВРТ Mascarenhas M. и соавторы [16] установили, что беременность с донорскими ооцитами имеет больше шансов на более раннее окончание. Отмечен более высокий риск развития преждевременных родов после переноса свежих эмбрионов при беременности с использованием донорской яйцеклетки, чем в общей популяции (OR 1,45; ДИ 1,20–1,77). Если риск преждевременных родов составляет 9% для беременностей после ВРТ, то беременность с донорской яйцеклеткой будет иметь риск 10,8–15,9% [16]. При этом существенно увеличивается риск ранней (до 28 недель) потери беременности (OR 2,14; ДИ 1,40–3,25) [16].

При анализе различных вариантов ВРТ Qin J.B. и соавторами [17] было установлено, что для беременности в результате ЭКО (экстракорпоральное оплодотворение)/ИКСИ (ИКСИ – интрацитоплазматическая инъекция спермы) суммарная оценка для риска преждевременных родов составила 10,9% (ДИ 10,0–11,8), для родов до 28 недель беременности – 2,4% (ДИ 1,9–3,0).

По данным Storgaard M. и соавторов [11] при одноплодных беременностях с использованием донорской яйцеклетки по сравнению с обычными беременностями, полученными в результате ВРТ, риск преждевременных родов составил 1,75 (ДИ 1,39–2,20).

По данным ACOG [2] в результате проведенного мета-анализа установлено, что при беременностях после ВРТ после корректировки на материнский возраст и паритет отмечается более высокий риск преждевременных родов как до 37 недель беременности (OR 2,0; ДИ, 1,7–2,2), так и менее 28 недель гестации (OR 1,6; ДИ, 1,3–2,0) [2].

Детальный отчет о перинатальных и материнских рисках при одноплодной беременности после ВРТ проведен канадским обществом акушеров-гинекологов в 2014 году [1]. Установлено, что одноплодная беременность после ВРТ имеет повышенный риск преждевременных родов детей с низким весом при рождении, а индукция овуляции повышает риск маловесного к сроку гестации плода [1]. Доказано, что результаты одноплодной беременности значительно лучше при использовании криоэмбрионов, чем при переносе свежих эмбрионов [1]. При одноплодной беременности использование ЭКО/ИКСИ не вызывает повышенного неблагоприятного перинатального или материнского риска по сравнению со стандартным ЭКО [1]. Использование в программе ооцитов донора уменьшает риск досрочного прерывания беременности, но повышает риск рождения маловесного к сроку гестации плода и преэклампсии [1].

Беременность с использованием ИКСИ может подвергаться повышенному риску хромосомных aberrаций, включая аномалии половой хромосомы [1]. Поэтому генетическое тестирование следует предлагать после соответствующего консультирования [1]. Относительный риск для импринтингового фенотипа, такого как синдром Сильвера–Рассела, синдром Беквит–Видеманна или синдром Ангельмана, увеличивается в популяции с бесплодием, но фактический риск того, что один из этих фенотипов произойдет, оценивается как низкий, менее 1 в 5000 [1]. Отмечено, что клиническое применение генетического тестирования в прегравидарный период должно сбалансировать преимущества предотвращения возникновений заболеваний с медицинскими рисками и финансовым бременем ВРТ [1].

По мнению АСОГ [2] самым сложным и трудно корригируемым осложнением ВРТ является возникновение многоплодной беременности, которая приводит к повышенному риску материнской и плодовой заболеваемости и смертности, так как связана с преждевременными родами, преэклампсией и кровотечениями. Эти риски значительно увеличены при многоплодии в результате ВРТ [2]. По мнению АСОГ [2], так как многоплодная беременность и связанные с ней осложнения являются наибольшим риском ВРТ, то необходимо приложить все усилия для достижения одноплодной беременности. Эти направления включают следующие принципы: использование протоколов с низкой дозой стимуляции и тщательный мониторинг уровней гормонов и количества фолликулов во время циклов суперовуляции, подсадка одного эмбриона, техническая возможность проведения редукции при возникшем многоплодии, информирование пациентов о рисках и эффективности возможной коррекции возникших осложнений [2].

Канадское общество акушеров-гинекологов [1] также считает, что многоплодная беременность является самым мощным прогностическим отрицательным фактором для

неблагоприятных материнских, акушерских и перинатальных исходов. Перед подсадкой эмбрионов пары должны быть проинформированы о значительных рисках такой беременности [1]. Так как лучшие результаты в отношении основных показателей со стороны матери и плода имеются при одноплодной беременности, то следует настоятельно рекомендовать протокол подсадки только одного эмбриона [1]. Для уменьшения частоты многоплодной беременности нужно настоятельно рекомендовать политику государственного финансирования программ ВРТ с правилами, регулирующими передовую практику в отношении одноплодной беременности [1].

Проведенное в 2016 году Cheong-See F. и соавторами исследование [18] установило, что при дихориальных двойнях после 34 недель гестации предполагаемый недельный риск возникновения мертворождения, связанный с выжидательной тактикой, и риск неонатальной смертности вследствие незрелости плода были сбалансированы при сроке беременности 37 недель (разница в риске 1,2 / 1000; ДИ 1,3–3,6). Пролонгирование срока гестации на неделю (до 38 недель) привело к дополнительному приросту 8,8‰ перинатальной смертности (ДИ 3,6–14,0) по сравнению с предыдущей неделей. При монохориальных беременностях в сроках гестации более 34 недель наблюдалась тенденция к увеличению мертворождений, а неонатальная смертность значительно возрастала после 36 недель гестации. Дополнительный прирост перинатальной смертности после 36 недель гестации составил 2,5‰ [18]. Был сделан вывод: для того чтобы свести к минимуму перинатальную смертность при многоплодии при неосложненной дихориальной диамниотической беременности, родоразрешение должно быть не позже 37 недель; при монохориальной диамниотической беременности – до 36 недель [18].

El-Toukhy T. и соавторы [13] в 2018 году в Великобритании провели многоцентровое рандомизированное исследование в попытке провести грань различий между многоплодными беременностями в результате ВРТ и самостоятельно возникшими, а также выявить причины роста этой патологии в разных странах [13]. Отмечено, что данное осложнение является одним из самых частых в практике ВРТ, и единственно правильной политикой в этом вопросе является практика переноса только одного эмбриона [13]. Отмечено, что со стороны беременной течение гестации часто осложнялось вызванной беременностью гипертензией, гестационным диабетом, кровотечениями, высокой частотой оперативного родоразрешения, депрессией и тревожностью. Многоплодие было также связано с шестикратным увеличением риска преждевременных родов, что явилось впоследствии основной причиной детской смертности и долгосрочных умственных и физических нарушений, включая церебральный паралич, трудности с обучением и хронические заболевания легких [13]. Отмечен несомненный факт непонимания опасности

многоплодной беременности как для матери, так и для плода практикующими врачами-репродуктологами. Согласно данным, опубликованным британской организацией по искусственному оплодотворению и эмбриологии Великобритании (HFEA), 19,8% многоплодных беременностей были результатом ВРТ [13]. Напротив, в Швеции, стране с сопоставимыми коэффициентами рождаемости, но большей долей одноплодных беременностей, за тот же период доля многоплодных родов составила лишь 4,9% [13]. Европейский консорциум ВРТ-мониторинга в 2011 году сообщил о росте многоплодных родов, достигшем уровня 19,2% за счет ВРТ [13]. В том же году многоплодные роды в Канаде после ВРТ составили 20,5% [13]. В США данные, опубликованные Центрами по контролю заболеваний и Профилактике (CDC), показали, что примерно 46% новорожденных, родившихся после ВРТ, были из многоплодной беременности [13]. Согласно данным El-Toukhy Т. и соавторов [13], в США 39,7% детей, родившихся в результате ВТР, родились ранее 37 недель беременности. Стоимость ухода за детьми в Великобритании, рожденными преждевременно в результате многоплодных родов, по данным Национальной службы здравоохранения (NHS) в 16 раз выше, чем при одноплодной беременности [13].

ACOG [2] пришел к выводу, что близнецы после ВРТ не только подвергаются повышенному риску преждевременных родов, но и имеют низкий вес при рождении. Отмечено, что использование методов ВРТ связано с повышенным риском монозиготной беременности, что приводит к дополнительному риску развития аномалий роста и развития плодов [2].

Основной показатель успеха ВРТ – это достижение низкой перинатальной и неонатальной смертности, а также более низкая заболеваемость новорожденных, чем в общей популяции.

Regeira N. и соавторы [19] подтвердили, что беременность после ВРТ имеет высокий риск развития маловесного к сроку гестации плода. Проведенное в 2017 году исследование [19] показало, что уровень эстрадиола (E2) более 2500 пг/мл является независимым предиктором формирования маловесного к сроку гестации плода при одноплодной беременности после ВРТ. Вероятность рождения плода с низким весом при E2 более 2500 пг/мл была в 6,1–7,9 раза выше по сравнению с сопоставимой группой, содержащей в плазме крови E2 менее 2500 пг/мл. Многовариантный анализ логистической регрессии показал, что E2 был независимым предиктором для формирования маловесного плода даже после корректировки на возраст, индекс массы тела (ИМТ), паритет, причины бесплодия, продолжительность стимуляции яичников, дозы гонадотропина и метод оплодотворения (OR 10,8; ДИ 9,2–12,5) [19].

Wang X. и соавторы [14] в своих исследованиях отметили значимое изменение риска

рождения маловесного плода при использовании разных вариантов подсадки эмбриона [14]. Перенос эмбрионов на стадии активного деления на 3-й день был связан с более высокой частотой формирования маловесных младенцев (OR 0,83; ДИ 0,76–0,92) и низкой – крупного плода (OR 1,14; ДИ 1,04–1,25) [14].

При анализе рисков в случае различных вариантов ВРТ M. Mascarenhas и соавторы [16] установили, что беременность с донорскими ооцитами имеет больше шансов осложниться маловесным к сроку гестации плодом. Риск возникновения этой патологии выше после переноса свежих эмбрионов при беременностях с использованием донорских ооцитов, чем в популяции с ВРТ (OR 1,34; ДИ 1,12–1,60). Если риск маловесного плода составляет 9% для беременностей с использованием ВРТ, то беременность с использованием донорских ооцитов имеет риск 10,1–14,4%. Риск рождения детей с весом менее 1500 г особенно высок (OR 1,51; ДИ 1,17–1,95) при свежем переносе эмбрионов после использования донорской яйцеклетки по сравнению с общей популяцией вследствие ВРТ [16].

При анализе различных вариантов ВРТ Qin J.V. и соавторами [17] было установлено, что для беременности в результате ЭКО/ИКСИ суммарная оценка рождения плода весом менее 2500 г составила 8,7% (ДИ 7,4–10,2), а весом менее 1500 г – 2,0% (ДИ 1,5–2,6), при этом вес плодов при рождении менее 10 % к данному сроку гестации составил 7,1% (ДИ 5,5–9,2) [17].

Storgaard M. и соавторы [11] установили, что при одноплодных беременностях с использованием донорской яйцеклетки по сравнению с обычными беременностями, полученными в результате ВРТ, риск низкого веса плода составил 1,53 (95% ДИ, 1,16–2,01).

По данным АСОГ [2] в результате проведенного мета-анализа выявлено, что при беременностях после ЭКО отмечается более высокий риск низкого веса новорожденного после корректировки на возраст матери и паритет. Риск при рождении менее 2500 г составил в этом случае OR 1,8 (ДИ 1,4–2,2), а очень низкий вес при рождении менее 1500 г – OR 2,7 (ДИ 2,3–3,1) [2].

Проведенное в 2014 году исследование Henningsen A. A. и соавторов [20] установило, что для одноплодных беременностей после ВРТ отмечается более высокая антенатальная смертность с 22⁺⁰ по 27⁺⁶ неделю, чем при самопроизвольных одноплодных беременностях (OR 2,08; ДИ 1,55–2,78). После 28⁺⁰ недели не было существенной разницы в риске мертворождения в этих группах наблюдения. Установлено, что при одноплодной беременности после ВРТ имелся повышенный риск как ранней неонатальной смерти (OR 1,54; ДИ 1,28–1,85), так и младенческой смертности в течение первого года жизни после рождения (OR 1,45; ДИ 1,26–1,68). При многоплодии после исключения монохориальных

беременностей не было выявлено разницы в антенатальной смертности на протяжении всего срока гестации по сравнению с самопроизвольными аналогичными беременностями. При дихориальной диамниотической двойне после ВРТ отмечен более низкий риск ранней неонатальной и младенческой смертности, чем у двоен при самопроизвольной беременности [20].

По данным АСОГ [2] установлено, что мертворождение встречается при беременности ЭКО/ИКСИ с частотой 16,2/1000 по сравнению с самопроизвольными беременностями 2,3/1000 [2]. При беременностях после ВРТ после корректировки на материнский возраст и паритет сохраняется более высокий риск перинатальной смертности (OR 2,2; ДИ 1,6–3,0) [2].

По данным Qin J. В. и соавторов [17] при анализе различных вариантов ВРТ было установлено, что при беременности в результате ЭКО/ИКСИ перинатальная смертность составляет 1,1% (95% ДИ 0,9–1,3) [17].

Искусственное наступление беременности при ВРТ на фоне длительной массивной терапии, страх потерять долгожданную беременность зачастую приводят пациенток по данным NGC [3] к высокому уровню тревожности и депрессии как во время беременности, так и в послеродовом периоде, что играет отрицательную роль в соматическом здоровье женщины и может привести к обострению ряда заболеваний.

Высокая частота многоплодия, преэклампсии, досрочного родоразрешения по медицинским показаниям, несомненно, является значимым фактором высокой частоты оперативного родоразрешения при беременности после ВРТ. По данным АСОГ [2] обнаружено, что ВРТ ассоциировались с повышенным риском оперативного родоразрешения (OR 2,3) [2]. Sennström M. и соавторы [21] установили, что женщины после ВРТ имеют риск тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) в 2 раза выше по сравнению с женщинами с обычной беременностью (OR 2,18; 95% ДИ 1,63–2,92). В первом триместре после ВРТ риск ТЭЛА повышен в 5–10 раз. При возникновении синдрома гиперстимуляции яичников (СГСЯ) он увеличивается в 100 раз (абсолютный риск 1,7%) [21]. Поэтому исследователи рекомендуют назначение низкомолекулярного гепарина в течение первого триместра при возникновении СГСЯ, тогда как другим пациентам после ВРТ назначается тромбопрофилактика на основании общих факторов риска для беременных женщин [2, 21].

С целью выяснения влияния ВРТ на риск возникновения холестаза Feng С. и соавторы [22] провели исследование среди многоплодных беременностей. По сравнению с группой пациентов с самостоятельным зачатием группа женщин после ВРТ имела более высокую частоту раннего начала холестаза ($P = 0,015$) и более выраженные клинические симптомы заболевания ($P = 0,020$). Кроме того, группа пациентов после ВРТ с холестазом имела более

высокие показатели неонатальной асфиксии (после ВРТ – 9,80%, при самостоятельном зачатии – 1,10%; $P = 0,023$) и преждевременных родов (после ВРТ – 96,08%, при самостоятельном зачатии – 83,52%; $P = 0,027$) [22].

Ряд исследователей посвятили свою работу анализу отсроченного состояния здоровья детей после ВРТ. Установлено, что у этой когорты пациентов не увеличен риск онкологической патологии [23], аутизма [24], однако при беременностях в результате ЭКО/ИКСИ чаще выявляются пороки сердца [25]. По данным АСОГ [2] обнаружено лишь небольшое увеличение врожденных пороков среди потомства женщин, которые забеременели при помощи ВРТ (RR 1,32; ДИ 1,24–1,42) [2]. Любой повышенный риск врожденных дефектов, связанных с ВРТ, может быть вызван манипуляцией с ооцитом, эмбрионом, которая необходима при процедурах ВРТ, или факторами, связанными со стимуляцией овуляции [2]. Однако риски врожденных пороков новорожденных также могут быть связаны с основной причиной бесплодия или другими специфическими рисками для здоровья у лиц, проходящих через процедуру ВРТ [2]. Беременность при любом типе ВРТ повышала риск врожденных дефектов (OR 1,28; ДИ 1,16–1,41) [2]. Однако использование ЭКО/ИКСИ было связано с более высоким риском врожденных дефектов (OR, 1,57; ДИ 1,30–1,90) [2]. Использование ЭКО без ИКСИ не продемонстрировало повышенного риска врожденных пороков развития (OR 1,07; ДИ 0,90–1,26) [2]. Тем не менее изменения метилирования, эпигенетики и импринтинга были зарегистрированы при беременности в результате ЭКО и связаны с такими нарушениями, как синдромы Беквита–Видеманна и Ангельмана [2]. Консенсусы различных исследователей [1, 2] рекомендуют проведение генетической консультации и кариотипирования на наличие кистозного фиброза и Y-микроделецелирования у мужчин с олигоспермией и азооспермой перед началом программы ЭКО/ИКСИ или других методов лечения бесплодия. Тестирование на наличие кистозно-фиброзного гена особенно показано парам, подвергающимся ВРТ из-за врожденного отсутствия семявыносящего протока у партнера-мужчины, учитывая высокую частоту данной мутации у таких лиц [1, 2].

При анализе частоты врожденных аномалий развития после ВРТ в соответствии с методом лечения, а именно ЭКО, ИКСИ, и переносом криоэмбрионов Syuichi Ook [26] установлены следующие данные. Распространенность врожденных дефектов была значительно выше в группе ИКСИ по сравнению с группой ЭКО (OR 1,15; ДИ 1,02–1,29 и OR = 1,26; ДИ 1,00–1,58), а также при переносе трехдневных эмбрионов по сравнению с криоэмбрионами (OR = 1,39; ДИ 1,12–1,72). Установлено, что распространенность врожденных пороков при многоплодии в результате ВРТ была значительно ниже при использовании трехдневных эмбрионов по сравнению с криоэмбрионами (OR 0,70; ДИ 0,55–

0,90) [26].

Проведенный анализ выявил максимальный риск развития пороков при одноплодных беременностях при методике ЭКО/ИКСИ [17, 27]. Анализ различных вариантов ВРТ, проведенный Qin J. В. и соавторами [17], показал, что при беременности в результате ЭКО/ИКСИ частота врожденных пороков развития составляет 5,7% (ДИ 4,7–6,9). При этом исследованиями Chen L. и соавторов [27] в 2018 году установлен общий риск частоты пороков новорожденных, который составил 484,3 (ДИ 363,8–641,9). Риск возникновения порока составил 13,04 (ДИ 1,90–17,18) для расщепленной губы и/или нёба; 17,01 (ДИ 8,01–3,6,06) для пороков развития глаз, уха, лица и шеи; 16,51 (ДИ 11,56–23,57) для пороков развития нервной системы; 36,21 (ДИ 26,20–50,02) для хромосомных дефектов; 8,31 (ДИ 4,21–16,40) для пороков развития респираторной системы; 38,01 (ДИ 24,06–60,00) для мальформаций пищеварительной системы; 110,25 (ДИ 66,92–181,12) для мальформаций костно-мышечной системы; 108,92 (ДИ 68,73–172,21) для пороков развития мочеполовой системы и 77,20 (ДИ 53,25–111,80) для пороков развития системы кровообращения [27].

Новые данные Chen M. и Neilbronn L.K. [28] свидетельствуют о том, что лечение с использованием ВРТ также может предрасполагать последующее потомство к повышенному риску хронических заболеваний, влияющих на качество и продолжительность жизни, таких как ожирение, диабет типа 2 и сердечно-сосудистые заболевания. Кроме того, для потомства, рожденного при многоплодной беременности с множественным переносом эмбрионов, имеющего высокий риск преждевременных родов и рождения с низким весом, может дополнительно увеличиваться шанс на неблагоприятные постнатальные исходы и долгосрочное здоровье [28].

Учитывая высокую вероятность наличия при беременности нескольких факторов риска массивного кровотечения, таких как преэклампсия, предлежание плаценты, многоплодие, кесарево сечение, рядом исследователей поставлен вопрос о частоте кровотечений в послеродовом периоде после ВРТ. Проведенное исследование Aziz M. M. и соавторов [29] продемонстрировало, что у пациенток при одноплодной беременности после ВРТ при естественных родах продолжительность третьего периода родов не отличалась от такового у женщин с естественным зачатием. Исследователи отметили, что при родах после ВРТ не было увеличения регистрируемых дефектов плацентарной ткани, но отмечено возрастание операции ручного вхождения в полость матки в связи с гипотоническим кровотечением [29]. Проведенный подсчет частоты гистерэктомии Cromi A. и соавторов [30] у пациенток после ВРТ составил 1,7 случая на 1000 родов (ДИ 1,2–2,4).

Sabban H. и соавторы [31] также подтвердили, что ВРТ ассоциируются с повышенным риском послеродового кровотечения (OR 2,95; ДИ 2,29–3,80) и гистерэктомии (OR 1,73; ДИ

1,12–2,69), а также с возникновением диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС) (OR 2,23; ДИ 1,24–3,99), массивной гемотрансфузией (OR 1,78; ДИ 1,53–2,07).

Суммируя сказанное, следует отметить, что акушерские проблемы, связанные с ВРТ, прежде всего обусловлены таким грузом, как возраст матери, наличие экстрагенитальной патологии. Самый значительный риск представляет собой многоплодная беременность, которую надо избегать, так как в этом случае ситуация может стать трудноуправляемой. Беременные с ВРТ нуждаются в тщательном наблюдении и своевременной коррекции осложнений. Они относятся к группе высокого риска по преэклампсии, преждевременным родам, формированию маловесного плода, массивному кровотечению с возможной гистерэктомией. Это требует от наблюдающих за беременной акушеров-гинекологов особо тщательного подхода для своевременной диагностики осложнений и бережного родоразрешения.

Список литературы

1. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, Okun N., Sierra S. Pregnancy outcomes after assisted human reproduction. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2014. №36 (1). P.64-83. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.guideline.gov> (дата обращения 18.11.2018).
2. American College of Obstetricians and Gynecologists. Perinatal risks associated with assisted reproductive technology. Committee Opinion No. 671. *Obstet. Gynecol.* 2016. №128. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.acog.org/Clinical-Guidance-and-Publications/Committee-Opinions/Committee-on-Obstetric-Practice/> (дата обращения 18.11.2018).
3. National Guideline Clearinghouse. Guideline summary: Mental health care in the perinatal period: Australian clinical practice guideline. In: National Guideline Clearinghouse. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). 2017. №1. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.guideline.gov> (дата обращения 18.11.2018).
4. Orbach-Zinger S., Eidelman L.A., Lutsker A., Oron G., Fisch B., Ben-Haroush A. The effect of in vitro fertilization on coagulation parameters as measured by thromboelastogram. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2016. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2016.04.010. Epub. 2016. № 11. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27092869>. (дата обращения 18.11.2018).
5. Patounakis G., Bergh E., Forman E.J., Tao X.3., Lonczak A., Franasiak J.M., Treff N.3., Scott R.T. Jr. Multiple thrombophilic single nucleotide polymorphisms lack a significant effect on outcomes in fresh IVF cycles: an analysis of 1717 patients. *J Assist Reprod Genet.* 2016. Jan. 33(1)

P.67-73. DOI: 10.1007/s10815-015-0606-z. Epub. 2015. Nov. 6. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26545911> (дата обращения 18.11.2018).

6. Dankova I.V., Aleksandrovna M.O., Borisovna T.T., Anatolyevna P.L., Olegovich M.D., Valeryevna C.O., Evgenyevich R.N. Genetic and hemostasiological predictors of IVF pregnancy. *Gynecol Endocrinol.* 2017. № 33(sup1). P. 32-35. DOI: 10.1080/09513590.2017.1404237. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29264983> (дата обращения 18.11.2018).

7. Di Nisio M., Ponzano A., Tiboni G.M., Guglielmi M.D., Rutjes A.W.S., Porreca E. Effects of multiple inherited and acquired thrombophilia on outcomes of in-vitro fertilization. *Thromb Res.* 2018. May 9. 167 P. 26-31. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.05.006. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29772490> (дата обращения 18.11.2018).

8. Chighizola C.B., Raimondo M.G., Meroni .PL. Does APS Impact Women's Fertility? *Curr Rheumatol Rep.* 2017. Jun. 19(6):33. DOI: 10.1007/s11926-017-0663-7. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28470478> (дата обращения 18.11.2018).

9. Vermey B.G., Buchanan A., Chambers G.M., Kolibianakis E.M., Bosdou J., Chapman M.G., Venetis C.A. Are singleton pregnancies after assisted reproduction technology (ART) associated with a higher risk of placental anomalies compared with non-ART singleton pregnancies? A systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2018. May. 8. DOI: 10.1111/1471-0528.15227. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29740927> (дата обращения 18.11.2018).

10. Opdahl S., Henningsen A.A., Tiitinen A., Bergh C., Pinborg A., Romundstad P.R., Wennerholm U.B., Gissler M., Skjærven R., Romundstad L.B. Risk of hypertensive disorders in pregnancies following assisted reproductive technology: a cohort study from the CoNARTaS group. *Send to Hum Reprod.* 2015. Jul. 30(7):1724-31. DOI: 10.1093/humrep/dev090. Epub 2015. Apr 29. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25924655>(дата обращения 18.11.2018).

11. Storgaard M., Loft A., Bergh C., Wennerholm U.B., Söderström-Anttila V., Romundstad L.B., Aittomaki K., Oldereid N., Forman J1., Pinborg A. Obstetric and neonatal complications in pregnancies conceived after oocyte donation: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2017 Mar. 124(4). P. 561-572. DOI: 10.1111/1471-0528.14257. Epub 2016 Sep 5. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27592694> (дата обращения 18.11.2018).

12. Xiang L., Wei Z., Wu J., Zhou P., Xiang H., Cao Y. Clinical significance of first-trimester intrauterine haematomas detected in pregnancies achieved by IVF-embryo transfer. *Reprod Biomed Online.* 2014. Oct. 29(4) P. 445-51. DOI: 10.1016/j.rbmo.2014.06.015. Epub 2014 Jul 11.

[Электронный ресурс]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25164168> (дата обращения 18.11.2018).

13. El-Toukhy T., Bhattacharya S., Akande V.A. on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Multiple Pregnancies Following Assisted Conception. Scientific Impact Paper No. 22. BJOG 2018. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/sip22/> (дата обращения 18.11.2018).

14. Wang X., Du M., Guan Y., Wang B., Zhang J., Liu Z. Comparative neonatal outcomes in singleton births from blastocyst transfers or cleavage-stage embryo transfers: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2017. May 4. 15(1):36. DOI: 10.1186/s12958-017-0255-4. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28472983> (дата обращения 18.11.2018).

15. Dar S., Librach C.K., Gunby J., Bissonnette F., Cowan L. Increased risk of preterm birth in singleton pregnancies after blastocyst versus Day 3 embryo transfer: Canadian ART Register (CARTR) analysis. *Human Reproduction*, Volume 28, Issue 4, 1 April 2013, P. 924–928. [Электронный ресурс]. URL: <https://doi.org/10.1093/humrep/des448> (дата обращения 18.11.2018).

16. Mascarenhas M., Sunkara S.K., Antonisamy B., Kamath M.S. Higher risk of preterm birth and low birth weight following oocyte donation: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017. Nov. 218. P. 60-67. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2017.09.015. Epub 2017 Sep 19. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28942045> (дата обращения 18.11.2018).

17. Qin J.B., Sheng X.Q., Wu D., Gao S.Y., You Y.P., Yang T.B., Wang H. Worldwide prevalence of adverse pregnancy outcomes among singleton pregnancies after in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2017. Feb. 295(2). P. 285-301. DOI: 10.1007/s00404-016-4250-3. Epub 2016 Nov 28. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27896474> (дата обращения 18.11.2018).

18. Cheong-See F., Schuit E., Arroyo-Manzano D., Khalil A., Barrett J., Joseph K.S., Asztalos E., Hack K., Lewi L., Lim A., Liem S., Norman J.E., Morrison J., Combs C.A., Garite T.J., Maurel K., Serra V., Perales A., Rode L., Worda K., Nassar A., Aboulghar M., Rouse D., Thom E., Breathnach F., Nakayama S., Russo F.M., Robinson J.N., Dodd J.M., Newman R.B., Bhattacharya S., Tang S., Mol B.W., Zamora J., Thilaganathan B., Thangaratinam S. Global Obstetrics Network (GONet) Collaboration. Prospective risk of stillbirth and neonatal complications in twin pregnancies: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2016. Sep 6. 354:i4353. DOI: 10.1136/bmj.i4353.

[Электронный ресурс]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27599496>(дата обращения 18.11.2018).

19. Pereira N., Elias R.T., Christos P.J., Petrini A.C., Hancock K., Lekovich J.P., Rosenwaks Z. Supraphysiologic estradiol is an independent predictor of low birth weight in full-term singletons born after fresh embryo transfer. *Hum Reprod.* 2017. Jul 1;32 (7). P. 1410-1417. DOI: 10.1093/humrep/dex095. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28505290> (дата обращения 18.11.2018).

20. Henningsen A.A., Wennerholm U.B., Gissler M., Romundstad L.B., Nygren K.G., Tiitinen A., Skjaerven R., Nyboe Andersen A., Lidegaard Ø., Forman J.L., Pinborg A. Risk of stillbirth and infant deaths after assisted reproductive technology: a Nordic study from the CoNARTaS group. *Hum Reprod.* 2014. May. 29(5):1090-6. DOI: 10.1093/humrep/deu031. Epub 2014 Feb 26. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24578477>(дата обращения 18.11.2018).

21. Sennström M, Rova K, Hellgren M, Hjertberg R, Nord E, Thurn L, Lindqvist PG. Thromboembolism and in vitro fertilization - a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017. Sep. 96(9). P. 1045-1052. DOI: 10.1111/aogs.13147. Epub 2017 Jun 8. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28382684>(дата обращения 18.11.2018).

22. Feng C., Li W.J., He R.H., Sun X.W., Wang G., Wang L.Q. Impacts of different methods of conception on the perinatal outcome of intrahepatic cholestasis of pregnancy in twin pregnancies. *Sci Rep.* 2018 Mar 5; 8(1): 3985. DOI: 10.1038/s41598-018-22387-6. [Электронный ресурс]. URL:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29507303> (дата обращения 18.11.2018).

23. Sundh K.J., Henningsen A.K., Källen K., Bergh C., Romundstad L.B., Gissler M., Pinborg A., Skjaerven R., Tiitinen A., Vassard D., Lannering B., Wennerholm U.B. Cancer in children and young adults born after assisted reproductive technology: a Nordic cohort study from the Committee of Nordic ART and Safety (CoNARTaS). *Hum Reprod.* 2014. Sep. 29(9):2050-7. DOI: 10.1093/humrep/deu143. Epub 2014. Jul. 2. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24990274>(дата обращения 18.11.2018).

24. Conti E., Mazzotti S., Calderoni S., Saviozzi I., Guzzetta A. Are children born after assisted reproductive technology at increased risk of autism spectrum disorders? A systematic review. *Hum Reprod.* 2013. Dec. 28(12):3316-27. DOI: 10.1093/humrep/det380. Epub. 2013. Oct. 15. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24129612>(дата обращения 18.11.2018).

25. Giorgione V., Parazzini F., Fesslova V., Cipriani S., Candiani M., Inversetti A., Sigismondi C., Tiberio F., Cavoretto P. Congenital heart defects in IVF/ICSI pregnancy: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018. Jan. 51(1). P. 33-42. DOI: 10.1002/uog.18932.

[Электронный ресурс]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29164811> (дата обращения 18.11.2018).

26. Syuichi Ook. Birth defects after assisted reproductive technology according to the method of treatment in Japan: nationwide data between 2004 and 2012. *Environ Health Prev Med.* 2015. Nov. 20(6). P. 460–465. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4626456/>(дата обращения 18.11.2018).

27. Chen L., Yang T., Zheng Z., Yu H., Wang H., Qin J. Birth prevalence of congenital malformations in singleton pregnancies resulting from in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2018 May. 297(5). P. 1115-1130. DOI: 10.1007/s00404-018-4712-x. Epub 2018. Mar. 1. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29497821>(дата обращения 18.11.2018).

28. Chen M., Heilbronn L.K. The health outcomes of human offspring conceived by assisted reproductive technologies (ART). *J Dev Orig Health Dis.* 2017. Aug. 8(4). P. 388-402. DOI: 10.1017/S2040174417000228. Epub. 2017. Apr. 18. [Электронный ресурс]. URL:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28416029> (дата обращения 18.11.2018).

29. Aziz M.M., Guirguis G., Maratto S.3. Benito C., Forman E.J. Is there an association between assisted reproductive technologies and time and complications of the third stage of labor? *Arch Gynecol Obstet.* 2016. Jun. 293(6):1193-6. DOI: 10.1007/s00404-015-3943-3. Epub. 2015. Nov 2. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26525699>(дата обращения 18.11.2018).

30. Cromi A., Candeloro I., Marconi N., Casarin J., Serati M., Agosti M., Ghezzi F. Risk of peripartum hysterectomy in births after assisted reproductive technology. *Fertil Steril.* 2016. Sep. 1;106(3):623-8. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.05.005. Epub. 2016. Jun. 1. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27262500>(дата обращения 18.11.2018).

31. Sabban H., Zakhari A., Patenaude V., Tulandi T., Abenhaim H.A. Arch Gynecol Obstetrical and perinatal morbidity and mortality among in-vitro fertilization pregnancies: a population-based study. *Obstet.* 2017. Jul. 296(1). P. 107-113. DOI: 10.1007/s00404-017-4379-8. Epub. 2017. May 25. [Электронный ресурс]. URL:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28547098> (дата обращения 18.11.2018).